

**VALIDASI PENETAPAN KADAR ASAM ASETIL SALISILAT  
(ASETOSAL) DALAM SEDIAAN TABLET BERBAGAI  
MEREK MENGGUNAKAN METODE KOLORIMETRI**

**SKRIPSI**



Oleh:  
**DENNY TIRTA LENGGANA**  
**K100060020**

**FAKULTAS FARMASI**  
**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA**  
**SURAKARTA**  
**2010**

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang Masalah**

Asam asetilsalisilat adalah obat yang berguna untuk analgesik, antipiretik dan antiinflamasi (Kousar *et al.*, 2004). Asam asetilsalisilat merupakan analgesik antiinflamasi pilihan pertama yang banyak digunakan oleh masyarakat (Badan POM, 2003). Sediaan asam asetilsalisilat yang umumnya berupa sediaan tablet telah banyak digunakan oleh para produsen obat dengan beberapa jenis sediaan, bahkan dapat digunakan sebagai anti platelet dengan mekanisme penghambatan terhadap agregasi platelet (Pulcinelli *et al.*, 2004). Dengan beberapa karakteristik tersebut perlu adanya suatu pengawasan mutu dengan metode yang sederhana dan memiliki sensitivitas tinggi dengan batas deteksi yang rendah.

Metode yang banyak digunakan sebagai alternatif penetapan kadar asam asetilsalisilat adalah titrasi asam basa, spektrofotometri ultraviolet-visibel, fluoresen, spektrofotometri inframerah, dan kromatografi (HPLC dan GC), spektrofotometri serapan atom, *immunoassay* dan spektrofotometri NMR (Matias *et al.*, 2004). Dari beberapa metode tersebut, metode kolorimetri memiliki sensitivitas tinggi, cepat dan memiliki batas deteksi (LOD) yang rendah (Idowu *et al.*, 2002). Kolorimetri menawarkan keuntungan cepat, sederhana dan selektif, bahkan metode kolorimetri mudah terjangkau dan tersedia (Adegoke *et al.*, 2007).

Prinsip metode kolorimetri pada penetapan kadar asam asetilsalisilat adalah pembentukan kompleks antara besi nitrat dengan gugus fenolik asam salisilat pada asam asetil salisilat menjadi kompleks besi salisilat yang berwarna ungu (Higuchi *et al.*, 1961). Suatu metode memerlukan validasi atau revalidasi berdasarkan beberapa alasan sebagai berikut : 1) Apabila metode akan digunakan pada penggunaan rutin, 2) apabila kondisi berubah (perbedaan karakteristik pada instrument), 3) apabila metode berubah dan perubahannya diluar jangkauan sebenarnya, 4) jika hasil kontrol kualitas menunjukkan bahwa metode berubah terhadap waktu, dan 5) untuk membandingkan dua metode (Huber, 2003). Validitas tersebut perlu dibuktikan tingkat sensitivitas dan selektivitas metode kolorimetri untuk penetapan kadar secara kuantitatif pada beberapa sediaan obat asam asetilsalisilat berbagai merek dengan enam parameter validasi yaitu, rpitabilitas, presisi antara, akurasi, linieritas, *robustness*, LOD dan LOQ.

## **B. Perumusan Masalah**

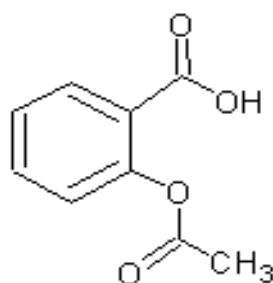
Berdasarkan latar belakang di atas maka dapat dibuat suatu rumusan masalah yaitu apakah metode penetapan kadar asam asetilsalisilat dalam sediaan tablet dengan metode kolorimetri dapat memenuhi validitas suatu metode analisis?

### C. Tujuan penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui validitas metode penetapan kadar asam asetilsalisilat dalam sediaan tablet dengan metode kolorimetri.

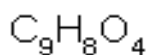
### D. Tinjauan Pustaka

#### 1. Asam asetilsalisilat



Aspirin

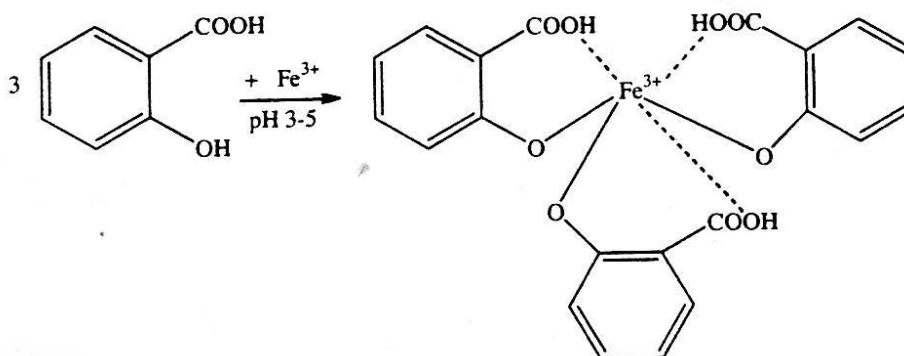
Acetylsalicylic Acid



**Gambar 1. Rumus Struktur asam asetilsalisilat (Clarke's, 2004)**

Asam asetilsalisilat (Gambar 1) mempunyai nama sinonim asetosal, asam salisilat asetat dan yang paling terkenal adalah aspirin (*brandname* produk dari Bayer) (Jeffers, 2002). Serbuk asam asetil salisilat dari tidak berwarna atau kristal putih atau serbuk granul kristal yang berwarna putih. Asam asetilsalisilat stabil dalam udara kering tapi terdegradasi perlahan jika terkena uap air menjadi asam asetat dan asam salisilat. Nilai titik lebur dari asam asetil salisilat adalah 135<sup>0</sup> C. Asam

asetilsalisilat larut dalam air (1:300), etanol (1:5), kloroform (1:17) dan eter (1:10-15), larut dalam larutan asetat dan sitrat dan dengan adanya senyawa yang terdekomposisi, asam asetilsalisilat larut dalam larutan hidroksida dan karbonat (Clarke's, 2004).



**Gambar 2. Reaksi pembentukan kompleks warna besi salisilat (Sudjadi, 2004)**

Asetosal merupakan ester fenolik dari asam salisilat sehingga tidak dapat bereaksi dengan  $\text{Fe}^{3+}$ . Gugus ester tersebut harus dipecah melalui hidrolisis terlebih dahulu dengan NaOH sehingga terbentuk Na salisilat dan Na asetat. Setelah diasamkan dengan HCl, asam salisilat hasil hidrolisis asetosal dapat membentuk kompleks dengan pereaksi  $\text{Fe}^{3+}$  yang berwarna ungu yang dapat diukur serapannya pada panjang gelombang sinar tampak (525 nm) (Higuchi *et al.*, 1961).

## 2. Kolorimetri

Spektrofotometri UV-Vis adalah teknik analisis yang menggunakan sumber radiasi elektromagnetik ultraviolet dan sinar tampak dengan instrumen spektrofotometer (Mulya *et al.*, 1991). Kolorimetri

biasanya menggunakan kombinasi radiasi *single tungsten* dengan saringan optik *broad-band* dari panjang gelombang *nominal*. Kisaran linearitas kolorimetri didesak oleh pita spektral masing-masing dan diperiksa secara hati-hati pada masing-masing uji (Clarke's, 2004).

Molekul-molekul yang memerlukan energi lebih banyak untuk mempromosikan elektron akan menyerap pada panjang gelombang yang lebih pendek dan sebaliknya. Senyawa yang menyerap cahaya pada daerah visibel (senyawa berwarna) mempunyai elektron yang lebih mudah dipromosikan daripada senyawa yang menyerap pada panjang gelombang UV (Skoog, 1985).

Proses penyerapan energi sinar tampak dan ultraviolet ada tiga macam yaitu, penyerapan oleh transisi elektron ikatan dan bukan ikatan, penyerapan oleh transisi elektron *d* dan *f* dan molekul kompleks dan penyerapan oleh perpindahan muatan (Skoog, 1985). Pemilihan pelarut yang digunakan dalam pengujian di daerah ultraviolet-visibel berdasarkan dua kriteria : 1) sampel harus larut dalam pelarut, 2) pelarut harus transparan (Braun, 1987).

### 3. Validasi

Validasi metode analisis adalah suatu tindakan penilaian terhadap parameter tertentu berdasarkan percobaan laboratorium untuk membuktikan bahwa parameter tersebut memenuhi persyaratan untuk penggunaannya (Harmita, 2004). Beberapa parameter analisis yang harus

dipertimbangkan dalam validasi metode analisis diuraikan dan didefinisikan sebagaimana cara penentuannya.

**a. Kecermatan (*accuracy*)**

Kecermatan adalah ukuran yang menunjukkan derajat kedekatan hasil analisis dengan kadar analit yang sebenarnya. Kecermatan dinyatakan sebagai persen perolehan kembali (*recovery*) analit yang ditambahkan. Kecermatan hasil analisis sangat tergantung kepada sebaran galat sistematis di dalam keseluruhan tahapan analisis. Oleh karena itu untuk mencapai kecermatan yang tinggi hanya dapat dilakukan dengan cara mengurangi galat sistematis tersebut seperti menggunakan peralatan yang telah dikalibrasi, menggunakan pereaksi dan pelarut yang baik, pengontrolan suhu, dan pelaksanaannya yang cermat, taat asas sesuai prosedur. Kecermatan dinilai menggunakan persen *recovery* yang diterima apabila nilainya diantara 98%-102% dan nilai RSD < 1% (ICH, 2005).

**b. Keseksamaan (*precision*)**

Keseksamaan pada prosedur analisis menunjukkan kedekatan nilai antar seri kadar pengukuran yang diperoleh dari beberapa sampel yang memiliki *homogenitas* yang sama. Presisi dapat dipertimbangkan pada tiga tingkat yaitu rpitabilitas, presisi antara dan reproduibilitas. Presisi prosedur analisis biasanya ditunjukkan menggunakan standar deviasi, koefisien variasi (CV) dari seri pengukuran (ICH, 2005).

- 1) Reritabilitas menyatakan nilai presisi di bawah kondisi yang sama pada interval waktu yang pendek (ICH, 2005)
- 2) Presisi antara (*intermediate precision*), merupakan hasil pengukuran nilai presisi yang diperoleh pada laboratorium dan pada proses pengukuran interval jangka panjang (Konieczka *et al.*, 2009).
- 3) Reprodusibilitas adalah hasil presisi yang diperoleh dari analisis dan laboratorium yang berbeda menggunakan metode pengukuran yang telah ada (Konieczka *et al.*, 2009). Reprodusibilitas menyatakan presisi antar laboratorium (ICH, 2005).

**c. Selektivitas (Spesifisitas)**

Selektivitas atau spesifisitas suatu metode adalah kemampuannya yang hanya mengukur zat tertentu saja secara cermat dan seksama dengan adanya komponen lain yang mungkin ada dalam matriks sampel. Selektivitas seringkali dapat dinyatakan sebagai derajat penyimpangan (*degree of bias*) metode yang dilakukan terhadap sampel yang mengandung bahan yang ditambahkan berupa cemaran, hasil urai, senyawa sejenis, senyawa asing lainnya, dan dibandingkan terhadap hasil analisis sampel yang tidak mengandung bahan lain yang ditambahkan (ICH, 2005).



**d. Linearitas dan rentang**

Linearitas adalah kemampuan metode analisis yang memberikan respon yang secara langsung atau dengan bantuan transformasi matematik yang baik, proporsional terhadap konsentrasi analit dalam sampel. Keberterimaan linearitas apabila nilai  $r > 0,98$ . Rentang adalah pernyataan batas terendah dan tertinggi analit yang sudah ditunjukkan dapat ditetapkan dengan kecermatan, keseksamaan, dan linearitas yang dapat diterima (ICH, 2005).

**e. Batas deteksi dan batas kuantitasi**

Batas deteksi dari prosedur analisis individu adalah jumlah terkecil analit dalam sampel yang dapat dideteksi tanpa memerlukan kuantifikasi sebagai nilai yang tepat (ICH, 2005) Batas kuantitasi adalah jumlah terkecil analit dalam sampel yang dapat diukur secara kuantitatif dengan presisi dan akurasi yang sesuai. Batas kuantitasi merupakan parameter uji kuantitatif untuk senyawa dalam tingkat rendah dalam matrik sampel, dan digunakan secara khusus untuk pengukuran kemurnian atau produk degradasi (ICH, 2005).

**f. Kekuatan (*robustness*)**

Untuk memvalidasi kekuatan suatu metode perlu dibuat perubahan metodologi yang kecil dan terus menerus dan mengevaluasi respon analitik dan efek presisi dan akurasi (ICH, 2005). Secara umum, uji *robustness* berarti mengevaluasi keefektifan metode dalam

lingkungan laboratorium dan dalam keragaman yang dapat diterima (ICH, 2005).

Pada dasarnya setiap pengukuran dalam analisis kimia selalu memiliki kesalahan. Semakin banyak langkah dalam melakukan tahapan analisis, maka kesalahan yang terjadi semakin besar. Ada tiga macam kesalahan dalam analisis kimia yaitu kesalahan gamblang (*gross error*), kesalahan acak (*random error*), dan kesalahan sistematis (*systematic error*). Kesalahan gamblang merupakan kesalahan yang jelas karena melibatkan kesalahan yang besar, sehingga harus mengabaikan percobaan yang telah dilakukan dan memulainya dari awal secara menyeluruh. Contoh kesalahan gamblang adalah sampel tumpah, pereaksi yang akan digunakan tercemar, larutan yang dipersiapkan salah, dan alat yang digunakan rusak (Rohman *et al.*, 2007).

Kesalahan acak atau disebut juga kesalahan tidak tergantung merupakan kesalahan yang nilainya tidak dapat diramalkan dan tidak ada aturan yang mengaturnya serta nilainya berfluktuasi, sementara itu kesalahan sistematik merupakan kesalahan yang mempunyai nilai definitif (nilai tertentu). Sumber kesalahan acak dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti kesalahan pengamatan, fluktuasi suhu dan perbedaan kecil jumlah reagen yang digunakan (Higson, 2004). Hasil analisis yang mengandung kesalahan ini dapat mengarah ke arah yang lebih kecil atau arah yang lebih besar dari rata-rata (Rohman *et al.*, 2007).

### **E. Keterangan empiris**

Dapat ditentukan suatu validitas metode penetapan kadar asam asetilsalisilat dalam sediaan obat menggunakan metode kolorimetri.